

EXPRESS MAIL CERTIFICATE

Date 1/2/02 Label No. 8767721318US

I hereby certify that, on the date indicated above, this paper or fee was deposited with the U.S. Postal Service & that it was addressed for delivery to the U.S. Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231 by "Express Mail Post Office to Addressee" service.

DB Peck
Name (Print)

DB Peck
Signature

PLEASE CHARGE ANY DEFICIENCY UP TO \$300.00 OR CREDIT ANY EXCESS IN THE FEES DUE WITH THIS DOCUMENT TO OUR DEPOSIT ACCOUNT NO. 04-0100

100-038419
01/02/02
U.S. PTO
01/02/02

Customer No.:



07278

PATENT TRADEMARK OFFICE

Docket No.: 0158/OK159

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: Jui-Hsiang CHEN; Jean-Dean YANG; Bin-Hong TSAI;
Mei-Jun LIU; Yu-Lin HSIEH

Serial No.: NOT YET ASSIGNED

Filed: CONCURRENTLY HEREWITH

For: PROCESS FOR PREPARING POROUS BIORESORBABLE MATERIAL
HAVING INTERCONNECTED PORES

CLAIM FOR PRIORITY

U.S. Patent and Trademark Office
Washington, DC 20231

Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. Section 119 based on Taiwan, R.O.C. application No. 90121452 filed August 30, 2001.

A certified copy of the priority document is submitted herewith.

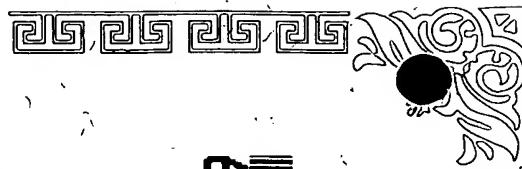
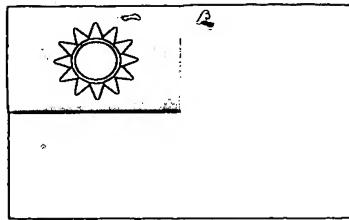
Respectfully submitted,

Dated: January 2, 2002


John C. Todaro
Reg. No. 36,036
Attorney for Applicant(s)

DARBY & DARBY P.C.
805 Third Avenue
New York, New York 10022
212-527-7700

Docket No. 0158/OK159



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

1050 US 038419
01/02/02

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申 請 日：西元 2001 年 08 月 30 日

Application Date

申 請 案 號：090121452

Application No.

申 請 人：財團法人工業技術研究院

Applicant(s)

局 長

Director General

陳 明 邦

發文日期：西元 2001 年 10 月 16 日

Issue Date

發文字號：09011015326

Serial No.

申請日期：	案號：	
類別：		
(以上各欄由本局填註)		
發明專利說明書		
一、 發明名稱	中文	製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料的方法
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 陳瑞祥 2. 楊政典 3. 蔡秉宏 4. 劉美君
	姓名 (英文)	1. Chen Jui-Hsiang 2. Yang Jean-Dean 3. Tsai Bin-Hong 4. Liu Mei-Jun
	國籍	1. 中華民國 2. 中華民國 3. 中華民國 4. 中華民國
	住、居所	1. 新竹市民有二街21號 2. 桃園縣大園鄉和平村11鄰劉厝24號 3. 高雄縣橋頭鄉成功南路仁義巷18號 4. 苗栗縣公館鄉石牆村5鄰119-2號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 財團法人工業技術研究院
	姓名 (名稱) (英文)	1.
	國籍	1. 中華民國
	住、居所 (事務所)	1. 新竹縣竹東鎮中興路四段一九五號
	代表人 姓名 (中文)	1. 翁政義
代表人 姓名 (英文)	1.	
		

申請日期：	案號：
類別：	
(以上各欄由本局填註)	

發明專利說明書

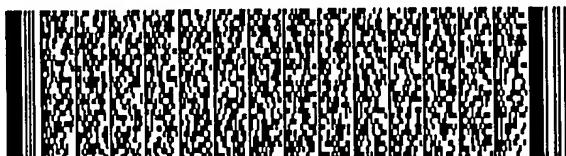
一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	5. 謝侑霖
	姓 名 (英文)	5. Hsieh, Yu-Lin
	國 籍	5. 中華民國
	住、居所	5. 高雄市苓雅區文山路107號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
代表人 姓 名 (英文)		



四、中文發明摘要 (發明之名稱：製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料的方法)

本發明提供一種製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料的方法。其方法為，將一生物吸收性高分子(bioresorbable polymer)和一低分子量寡聚合物(oligomer)溶於有機溶劑內，形成一生物吸收性高分子溶液。此生物吸收性高分子的分子量為20,000以上，此寡聚合物的分子量介於200至4000之間。然後，將生物吸收性溶液與凝固液(coagulant)接觸，以形成多孔性生物吸收性材料。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無

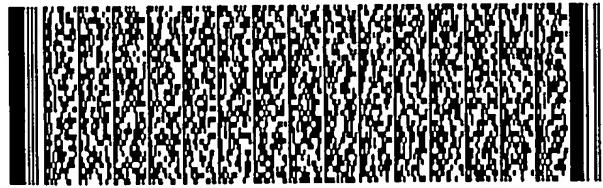
五、發明說明 (1)

發明背景

本發明有關於一種製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料的方法，特別有關於利用低分子量寡聚合物作為孔洞形成劑，而製備具有交互連通孔洞結構之多孔性生物吸收性材料的方法。

將生物吸收性高分子(bioresorbable polymers)製成之生醫材料(biomaterials)及裝置(devices)植入人體組織一段時間後，可經由水解或人體內酵素分解之作用而逐漸裂解(degradation)。原始之高分子材料的分子鏈(molecular chain)將逐步斷裂，使高分子量之高分子材料逐漸形成低分子量之有機材料，最後形成小分子化合物，而被生物體組織吸收。此種被生物吸收之特性，將可使將高分子材料植入人體組織內所形成醫學上所謂外來物反應(foreign body reaction)之困擾大為降低。

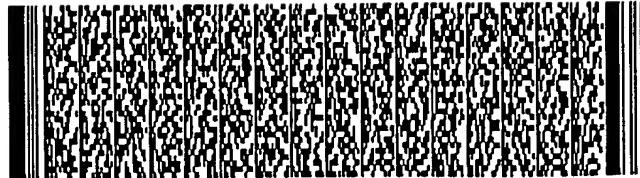
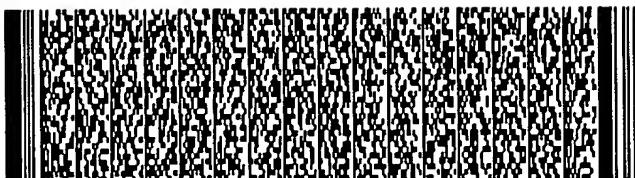
在一般外科手術中，為了固定人體之軟組織(soft tissue)或硬組織(hard tissue)，外科醫師必須使用植入式固定裝置(fixation device)或材料(materials)。這些植入人體組織內之裝置或材料，在手術後經過一段時間，當人體之軟組織或硬組織已達癒合/healing)狀態時，如果所使用之植入材料是生物不可吸收性材料，醫師為避免這些材料或其構成之裝置形成外來物反應，經常需進行第二次手術將這些植入之材料從體內移除。第二次之手術除了耗費醫療資源外，亦增加病人之痛苦，及在第二次之手術過程中可能產生之意外風險。因此，使用生物吸收性材料已成



五、發明說明 (2)

為近代臨床醫學對生醫材料使用時較佳之選擇。

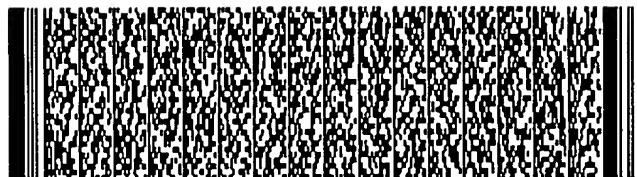
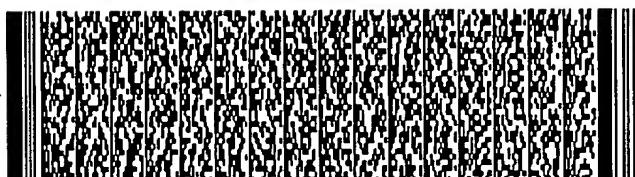
目前在臨床醫學中已被使用之化學合成(synthetic)生物吸收性高分子種類頗多，例如：polyglycolic acid (PGA) (聚羥基乙酸), polylactic acid (PLA) (聚乳酸), poly(glycolic-co-lactic acid) (PLGA) [聚(羥基乙酸-共-乳酸)], polycaprolactone (PCL) (聚己內酯), polydioxanone (聚二噁烷酮)等。天然產生之生物吸收性高分子材料種類亦為數不少，例如：膠原(collagen), 明膠(gelatin), 絲(silk), 賴聚糖(chitosan), 甲殼質(chitin), 藻蛋白(alginate), 透明質酸(hyaluronic acid), 軟骨素硫酸鹽(chondroitin sulphate)等等。上述生物吸收性高分子可經由各種不同加工製程技術製成最終植入式生醫材料，或其衍生之植入式裝置。例如使用PGA材料製成之生物吸收性縫合線(bioresorbable suture), 生物吸收性骨釘(bioresorbable bone screw)及特殊形狀之骨科用內固定器(internal fixation devices), 又如collagen材料製成之止血棉, hyaluronic acid材料製成之術後植入式抗組織沾粘(anti-adhesion)材料等等。在某些臨床應用情況中，生物吸收性高分子可加工製成多孔性基材(porous matrix)型態後植入病人體內，這些植入之多孔性基材提供體內組織器官間之暫時性之阻隔作用，或是作為暫時性組織器官固定或支撐之目的，在近代臨床醫學中已被廣泛使用，對於醫學技術之發展及造福人類健康福祉實有不可磨滅之貢獻。



五、發明說明 (3)

組織工程(tissue engineering)技術為近代醫學技術發展之重要方向之一，組織工程技術基本上結合細胞生物學(cell biology)，生物活性物質(bioactive molecules)，生物反應器(bioreactor)，及多孔性基材(porous matrix)或所謂鷹架(scaffold)。多孔性基材在組織工程技術中係扮演細胞組織支撐(supporting)之角色，他提供一種外在環境，使體外(in vitro)培養之細胞得以附著黏貼於其表面生長。在一般之情況中，體外培養之細胞黏貼於多孔性基材表面生長適當時長後，外科醫師再將含有活細胞(living cells)之多孔性基材植入病人體內，使植入之細胞繼續生長而逐漸形成具有特定功能之組織；例如軟骨(cartilage)，硬骨(bone)，肌肉，血管。

在某些臨床應用情況中，多孔性基材亦可單獨使用直接植入病人體內，這些植入之多孔性基材提供體內細胞組織得以逐漸長入(in-growth)多孔性基材內部，生長出新組織以修補病人體內缺損之軟組織或硬組織。在上述之應用中，植入之多孔性基材其孔洞型態(pore morphology)原則上必須為交互連通式(interconnected)，如此方能使細胞長入於其內部。再者，交互連通式之孔洞型態才能使基材內部之成長細胞得到營養物質，並使細胞代謝物質得以排出於多孔性基材外。再者，這些植入體內之多孔性基材理想上希望是具有生物可吸收性之特性，如此將可降低因將多孔性材料植入人體組織內而形成外來物反應(foreign body reaction)之問題。

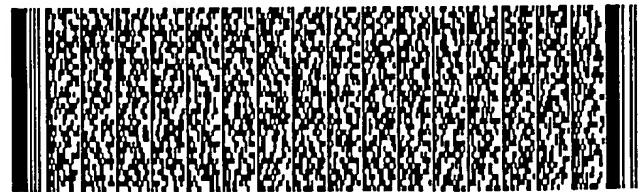
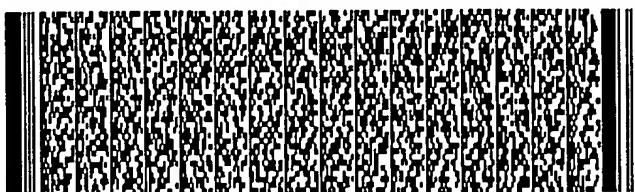


五、發明說明 (4)

在現今生醫材料之技術中，製備多孔性基材之方法頗多，各有其特色及限制，一般文獻中可查出之方法大致上有(1)溶液鑄造法(solution casting)，(2)溶劑鑄造鹽洗法(solvent-casting particulate leaching)，(3)膠體鑄造法(gel casting)，(4)飽和氣體發泡法(gas saturation)，(5)相分離法(phase separation)，(6)纖維黏結法(bonded fiber)，(7)顆粒燒結法(particle sintering)，(8)添加發泡劑發泡法(foaming agent)等。

Markus S. Widmer 等人 ("Manufacture of porous biodegradable polymer conduits by an extrusion process for guided tissue regeneration", Biomaterials, 19, P1945-1955, 1998) 及 G. R. D. Evans 等人 ("In vivo evaluation of poly(L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration", Biomaterials, 20, p1109-1115, 1999) 使用PLGA 及 PLLA 生物吸收性材料，溶解於MC (Methylene chloride) 溶劑中，再加入研磨(grinded) 之鹽，攪拌均勻後，冷卻後切成小塊，再利用piston type 之押出機押出成中空圓管，此圓管切割後置入水中浸泡24小時，形成多孔性圓管。在此研究中研磨之鹽的添加量最高達90 wt%，鹽的尺寸約為100-300 μm ，多孔性基材之孔洞尺寸(pore size) 視加工而定，約為5-30 μm 。

J. H. de Groot 等人(Biomaterial 18, P613-622, 1997) 使用50/50 copoly(L-lactide/ ϵ -caprolactone) 生



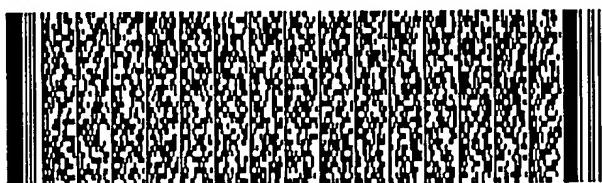
五、發明說明 (5)

物吸收性材料，溶解於1, 4-dioxane 及c-hexane(90/10)溶劑中，再加入saccharose結晶，攪拌均勻後於-15 °C冷凍，再使用減壓抽真空方法將溶劑移除，再使用水將saccharose結晶洗出，形成多孔性材料。

Susan L. Ishaug-Riley 等人(Biomaterial 19, P1405-1412, 1998)使用75:25 poly(DL-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)生物吸收性高分子，使用solvent-casting particulate-leaching方法製備多孔性材料。

Robert C. Thomson 等人(Biomaterial 20, P2007-2018, 1999)使用85: 15 Poly(DL-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)生物吸收性高分子，使用solvent-casting 及salt-leaching方法製備多孔性材料。

Shalaby W. Shalaby 等人在US 5, 898, 040 及US 5, 969, 020專利中揭示一種微孔性高分子發泡體(microporous polymeric foams)之製備方法。此專利之技術內容係將熔點超過25 °C 之結晶性化合物(例如naphthalene, anthracene, salicylic acid等)預先熔融，再將例如polyethylene, polypropylene, nylon 6/6, nylon 12, Polyglycolic acid等之有機結晶性高分子(organic crystalline polymer)材料置入上述結晶性化合物形成之熔融物中接觸適當時長，使熔融之結晶性化合物逐漸熔入有機結晶性高分子材料內部。繼之將含有結晶性化合物之結晶性高分子材料，使用溶劑萃取方法(Solvent extraction)或昇華(Sublimation)方法將結晶

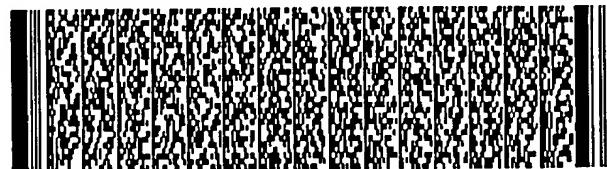
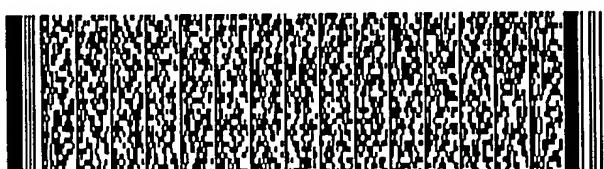


五、發明說明 (6)

性化合物從結晶性高分子材料中移除，而形成一種表面具有微孔性發泡結構之結晶性高分子材料。此專利技術亦可將例如naphthalene, anthracene, salicylic acid等之結晶性化合物預先熔融，再混合例如polyethylene, polypropylene, nylon 6/6, nylon 12, Polyglycolic acid等之有機結晶性高分子材料，將有機結晶性高分子材料與結晶性化合物形成之熔融物混合均勻，再將此混合物冷卻。繼之將含有結晶性化合物之結晶性高分子材料使用溶劑萃取方法(Solvent extraction)或昇華(Sublimation)方法將結晶性化合物從結晶性高分子材料中移除，而形成一種具有微孔性發泡結構之結晶性高分子材料。

Thomas H. Barrows等人在US 5,856,367及US 5,502,092專利中揭示一生物相容之生物吸收性多孔性基材(biocompatible porous matrix of bioresorbable material)之製備方法。此專利之技術內容係將例如polylactic acid, polyglycolic acid, polydioxanone等之生物吸收性高分子材料，與一種體積方向性加工助劑(volumetric orientation aid)[例如L-lactide單體(Monomer)]在加熱狀態下予以共同融熔，再將此融熔混合物冷卻，形成一種具有兩相(two phase)結構之材料。繼之再使用溶劑萃取方法(Solvent extraction)將方向性加工助劑移除，而形成一種生物吸收性多孔性基材。

Anton Schindler在US 4,702,917專利中揭示一種生物吸收性多孔性聚酯(Porous Bioresorbable



五、發明說明 (7)

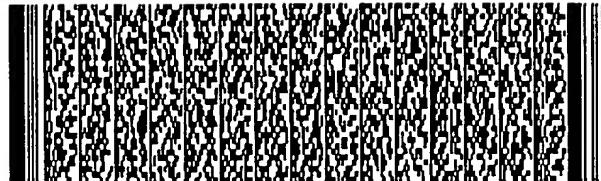
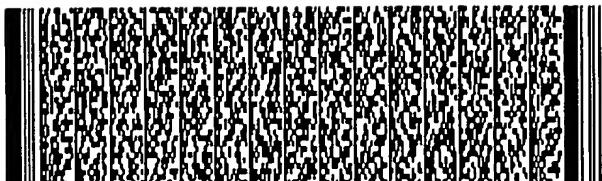
Polyesters) 之製備方法。此專利之技術內容係將 polycaprolactone 和 polyoxypropylene 之生物吸收性高分子材料在加熱狀態下予以共同融熔，再將所形成之融熔混合物冷卻形成固化之材料。繼之再將此固化材料使用溶劑萃取方法 (solvent extraction) 將 polyoxypropylene 溶出移除，而形成一種生物吸收性多孔性聚酯材料。

Arthur Ashman 在 US 4,199,864 專利中揭示一種植入式多孔性薄膜之製備方法。此專利之技術內容係將高分子單體與可溶性鹽類顆粒 [如 氯化鈉 (NaCl)] 混合後，以加熱的方式將高分子單體予以聚合。接著，再將鹽類顆粒水洗出，可製出多孔性薄膜。

Sylwester Gogolewiski 在 US 4,834,747 專利中揭示一種多層 (multilayered) 材料之製備方法。此專利之技術內容係先製備接近沉澱點 (precipitation point) 之高分子溶液 (polymer solution)，再將此接近沉澱點之高分子溶液塗佈 (coating) 在一基材表面，再將溶劑的部分抽除即可得到一層或多層的多孔性材料。

Dirkjan Bakker 等人在 US 5,508,036 專利中揭示一種防止組織沾粘 (tissue adhesion) 裝置之製法。此專利之技術內容係將高分子材料溶於溶劑中，再利用 salt-casting 的方式製備不同孔隙度 (porosity) 之多層薄膜。

Antonios G. Mikos 等人在 US 5,514,378 專利中揭示一種製備具三度空間結構 (three dimensional structure) 之高分子薄膜 (polymer membranes) 之方法。



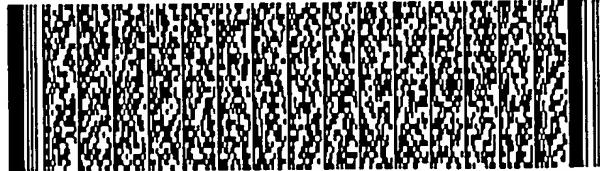
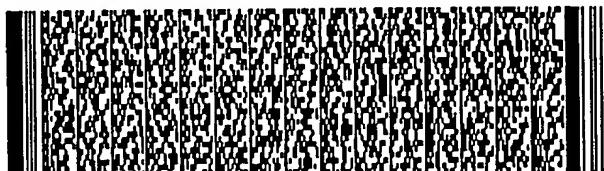
五、發明說明 (8)

此專利之技術內容係將高分子溶於溶劑中形成高分子溶液，再將鹽類粒子(salt particles)加入高分子溶液攪拌均勻之後倒入一模具內。再將此含有鹽類粒子之高分子溶液加熱去除溶劑，形成含有鹽類粒子之高分子薄膜。再將此高分子薄膜置入水或其他可將鹽類粒子溶出之溶劑中，經適當時間之後鹽類粒子被洗出後即可得到一種製備具三度空間結構一種製備具三度空間結構。

Kam W. Leong 在US 5,686,091 專利中揭示一種製備生物分解性發泡體(biodegradable foam)之方法。此專利之技術內容係將生物分解性高分子材料以加熱的方式與一熔點高於室溫之熔融溶劑混合後，置於模具中冷卻成形，再將此溶劑以減壓抽真空昇華的方式除去而得到一種生物分解性發泡體基材。

Mary Ann Walter 等人在US 5,716,413 專利中揭示一種製備多孔性生物分解性植人物(porous biodegradable implant)之方法。此專利之技術內容係先製備一種膠狀生物分解性高分子，再搓揉膠狀高分子成為具延展性狀態，再將此高分子置入模具中成形，再抽除殘餘溶劑即可製備出一種多孔性生物分解性植人物。

Kevin E. Healy 等人在US 5,723,508 專利中揭示一種經由冷凍乾燥(freeze-dried)技術製備多孔性鷹架(porous scaffold)之方法。此專利之技術內容係將生物分解性高分子材料，例如: Poly(lactide/glycolide)，溶於溶劑中形成高分子溶液，再加入適量之水經激烈攪拌後形



五、發明說明 (9)

成乳化液(emulsion)之後倒入一模具內。再將此乳化液急速冷凍，再以冷凍乾燥的方式將水及溶劑抽除而形成一種多孔性鷹架。

James McGregor 等人在US 5,869,080 專利中揭示一種製備多孔性生物吸收性植入物(porous absorbable implant)之方法。此專利之技術內容係將高分子溶於溶劑或水中，再加入冰塊晶粒後冷凍之，以冷凍乾燥的方式抽去溶劑及冰晶形成多孔性結構體。

發明之目的及概述

本發明之目的即為提供一種新穎的製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料的方法。

本發明製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料的方法包括下述步驟。將一生物吸收性高分子(bioresorbable polymer)和一低分子量寡聚合物(oligomer)溶於有機溶劑內，形成一生物吸收性高分子溶液。生物吸收性高分子的分子量為20,000以上，寡聚合物的分子量介於200至4000之間。接著，將該生物吸收性高分子溶液與一凝固液(coagulant)接觸，以形成該多孔性生物吸收性材料。低分子量寡聚合物可溶於凝固液中，而生物吸收性高分子不溶於凝固液中。

圖式之簡單說明

第1A圖顯示本發明實施例之水穿透試驗的示意圖，其中玻璃量筒為正置。

第1B圖顯示本發明實施例之水穿透試驗的示意圖，其



五、發明說明 (10)

中玻璃量筒為倒置。

第2A至2D圖顯示本發明實施例1所得之多孔性PCL材料的SEM相片，其中第2A圖之倍率為750X，第2B至2D圖之倍率為2000X。

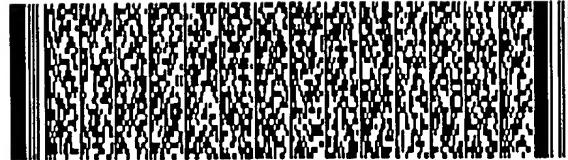
第3A至3D圖顯示本發明實施例5所得之多孔性PCL材料的SEM相片，其中第3A圖之倍率為5000X，第3B圖之倍率為1500X，第3C圖之倍率為2000X，第3D圖之倍率為1500X。

第4A和4B圖顯示本發明實施例15所得之多孔性PCL材料的SEM相片，第4A圖之倍率為350X，第4B圖之倍率為500X。

發明之詳細敘述

本發明提供一種新穎的方法以製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料。其方法為，首先，將一生物吸收性高分子(bioresorbable polymer)和一低分子量寡聚合物(oligomer)溶於一有機溶劑內，形成一生物吸收性高分子溶液。然後，以將此生物吸收性高分子溶液塗佈於一模具表面或倒入一容器中的方式，使此生物吸收性高分子溶液具有一固定形狀，例如，厚度約0.1 mm至5 mm之薄膜。然後，再將塗有生物吸收性高分子溶液之模具或內盛生物吸收性高分子溶液之容器置入一凝固液(coagulant)中與凝固液接觸，以形成多孔性生物吸收性高分子材料。

生物吸收性高分子溶液最好是在溫度5 °C至60 °C之下與凝固液接觸，更佳者是在溫度10 °C至50 °C之下與凝固液接觸。



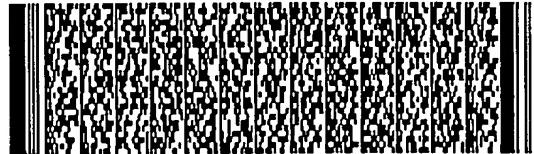
五、發明說明 (11)

上述所使用之模具或容器的材質並沒有特別限制，可為高分子，無機陶磁，或金屬等。

本發明所使用生物吸收性高分子的分子量為20,000以上，最好是介於20,000至300,000之間。低分子量寡聚合物的分子量介於200至4000之間，最好是介於300至3000之間。

依據本發明，適用之生物吸收性高分子可為PCL (polycaprolactone；聚己內酯)，PLA (polylactic acid；聚乳酸)，PGA (polyglycolic acid；聚羥基乙酸)，PLGA 共聚合物 (poly-lactic-co-glycolic acid copolymer；聚-乳酸-共-羥基乙酸共聚物)，PCL-PLA 共聚合物 (polycaprolactone-polylactic acid copolymer；聚己內酯-聚乳酸共聚物)，PCL-PEG 共聚合物 (polycaprolactone-polyethylene glycol copolymer；聚己內酯-聚乙二醇共聚物)，或其混合物。

適用之低分子量寡聚合物可為生物吸收性或非生物吸收性，且可為分子量小於4000之PCL₃ (polycaprolactone triol；聚己內酯三醇)，PCL₂ (polycaprolactone diol；聚己內酯二醇)，PCL (polycaprolactone；聚己內酯)，PLA (polylactic acid)，PEG (polyethylene glycol；聚乙二醇)，PPG (polypropylene glycol；聚丙二醇)，PTMG (polytetramethylene glycol；聚丁二醇)，或其混合物。



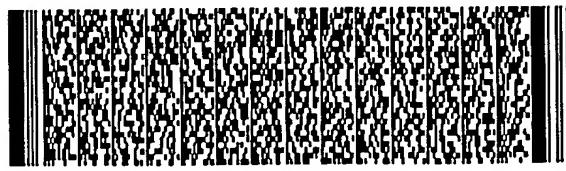
五、發明說明 (12)

依據本發明，上述用以溶解生物吸收性高分子和低分子量寡聚合物的有機溶劑可為N,N-dimethylformamide (DMF；N,N-二甲基甲醯胺)，N,N-dimethylacetamide (DMAc；N,N-二甲基乙醯胺)，THF，醇類，氯仿(chloroform)，1,4-二噁烷(1,4-dioxane)，或其混合物。生物吸收性溶液中生物吸收性高分子所佔之重量分率(weight fraction)可為5-50%，最好是10-40%。生物吸收性溶液中低分子量寡聚合物所佔之量可為溶液中非溶劑部份重量分率之10-80%。

依據本發明，上述凝固液最好是包括水和一有機溶劑，凝固液中有機溶劑之重量分率(weight fraction)最好為10-50%。凝固液中有機溶劑可為醯胺(amide)類，酮類，醇類，或其混合物。凝固液中有機溶劑最好是包括酮類和醇類。

凝固液中有機溶劑之具體例子包括N,N-dimethylformamide (DMF)，N,N-dimethylacetamide (DMAc)，丙酮(acetone)，甲乙酮(methyl ethyl ketone, MEK)等酮類(ketone)溶劑，或甲醇(methanol)，乙醇(ethanol)，丙醇(propanol)，異丙醇(isopropanol)，丁醇(butanol)等醇類溶劑。

在本發明方法中，製備生物吸收性高分子溶液所使用之有機溶劑是生物吸收性高分子的良好溶劑(good solvent)。生物吸收性高分子溶液中之有機溶劑會與凝固液中的高分子劣溶劑(bad solvent)透過擴散作用交換，



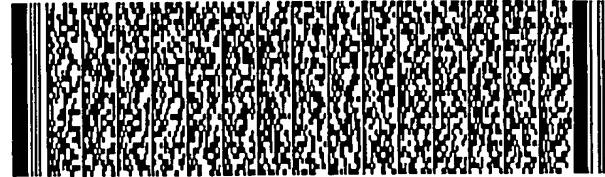
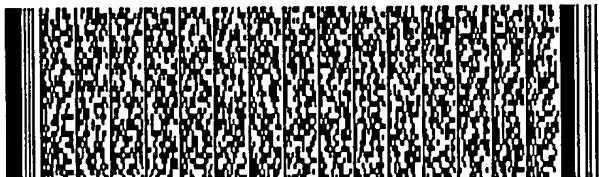
五、發明說明 (13)

而使高分子材料逐漸沉澱(precipitation)出來，漸漸形成具有某種發泡(foaming)程度之基材。這就是所謂的相分離法。在一般之情況中，僅經由良好溶劑和劣溶劑的交換而形成之材料，通常孔隙度(porosity)低且不均勻(non-uniform)，且呈現非交互連通(non-interconnected)封閉式孔洞(closed cell)型態。

然而，在本發明中，並非單純使用相分離法。本發明的主要特徵是在生物吸收性高分子溶液中添加了低分子量寡聚合物。由於寡聚合物具有一定程度之分子量，因此這些低分子量寡聚合物在生物吸收性高分子溶液凝固過程中會以較慢之速率擴散進凝固液中，而能形成一種具均勻交互連通結構之多孔性生物吸收性材料。因此，在本發明中，低分子量寡聚合物是扮演孔洞形成劑(pore former)的角色。藉由選擇低分子量寡聚合物之種類、分子量、及其於生物吸收性高分子形成溶液中之含量，可調整最終形成之多孔性材料之孔隙度(porosity)及孔洞大小(pore size)。

在將生物吸收性高分子溶液與凝固液接觸之後，最好是將所生成的多孔性生物吸收性材料置入一清洗液中清洗。此清洗液可包括水和有機溶劑，此有機溶劑可為酮類，醇類，或其混合物。

清洗液中有機溶劑之具體例子包括丙酮(acetone)，甲乙酮(methyl ethyl ketone, MEK)等酮類(ketone)溶劑，或甲醇(methanol)，乙醇(ethanol)，丙醇(propanol)，異丙



五、發明說明 (14)

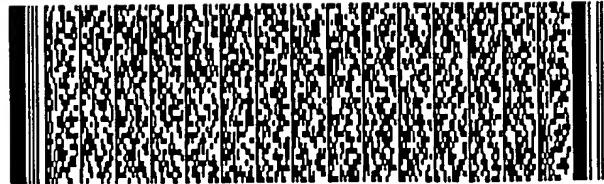
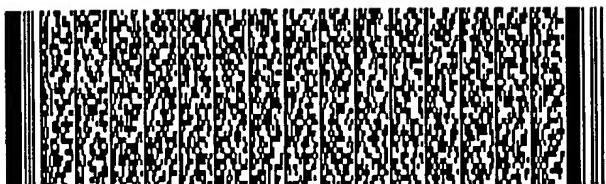
醇(isopropanol), 丁醇(butanol)等醇類溶劑。

以下，本發明將舉實施例以說明本發明之方法、特徵、及優點，但並非用以限定本發明之範圍，本發明之範圍應以後附之申請專利範圍為準。

實施例1

取分子量(Molecular weight)約8萬之PCL(Polycaprolactone)生物吸收性高分子材料15克，及15克分子量1000之寡聚合物PEG(Polyethylene glycol)加入於70克之THF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成含有PEG寡聚合物之PCL溶液。繼之將溶液塗佈(Coating)於一平板狀模具(Mold)表面，塗佈之厚度約為0.5mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表1所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到平膜狀多孔性PCL材料。

為測試平膜狀多孔性PCL材料是否具備交互連通孔洞結構，將平膜狀多孔性PCL材料1覆蓋於一裝水之玻璃量桶2上將量桶2密封起來，並以例如固定繩3使PCL材料1固定在玻璃量桶2上，如第1A圖所示。繼之將玻璃量桶反轉，如第1B圖所示。經約數秒後，玻璃量桶之水會逐漸穿透多孔性PCL材料1。由此種水穿透試驗(water penetration test)證實製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。



五、發明說明 (15)

試樣#1A, #1B, #1C, #1D 經使用SEM觀察，雙重確認本實施例製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

表1

試樣編號	溶劑類型	溶解時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態	SEM相片
1A	40 wt% Acetone	4	交互連通	第2A圖
1B	40 wt% Ethanol	4	交互連通	第2B圖
1C	60 wt% Ethanol	4	交互連通	第2C圖
1D	20 wt% DMF	4	交互連通	第2D圖

實施例2

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量1000之寡聚合物PPG(Polypropylene glycol)加入於70克之THF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.5mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表2所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。本實施例製



五、發明說明 (16)

出之平膜狀多孔性PCL材料經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

表2

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
2A	40 wt% Acetone	3	交互連通
2B	40 wt% Ethanol	3	交互連通
2C	60 wt% Ethanol	3	交互連通
2D	20 wt% DMF	3	交互連通

實施例3

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量1000之寡聚合物PTMG(Polytetramethylene glycol)加入於70克之THF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.5mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表3所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

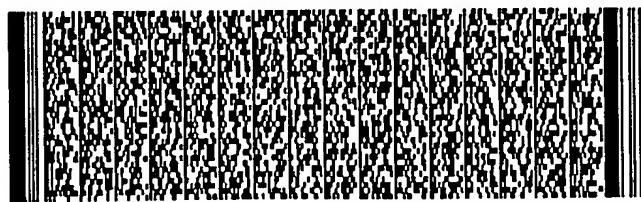
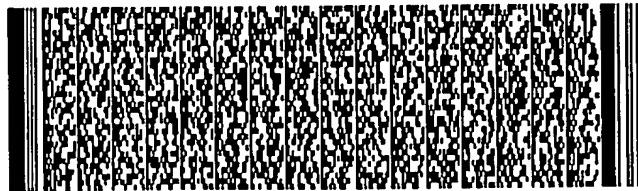


表3

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
3A	40 wt% Acetone	2	交互連通
3B	40 wt% Ethanol	2	交互連通
3C	60 wt% Ethanol	2	交互連通
3D	20 wt% DMF	2	交互連通

實施例4

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)加入於70克之THF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.5mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表4所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。



五、發明說明 (18)

表4

試樣號	凝固液類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
4A	40 wt% Acetone	4	交互連通
4B	40 wt% Ethanol	4	交互連通
4C	60 wt% Ethanol	4	交互連通
4D	20 wt% DMF	4	交互連通

實施例5

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量1000之寡聚合物PEG(Polyethylene glycol)加入於70克之DMF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入20°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表5所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

試樣#5A, #5B, #5C, #5D經使用SEM觀察，雙重確認本實施例製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

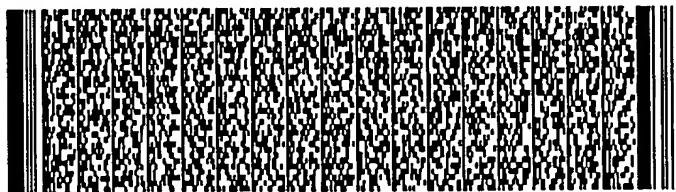


表5

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態	SEM相片
5A	40 wt% Acetone	3	交互連通	第3A圖
5B	40 wt% Ethanol	3	交互連通	第3B圖
5C	60 wt% Ethanol	3	交互連通	第3C圖
5D	20 wt% DMF	3	交互連通	第3D圖

實施例6

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量1000之寡聚合物PPG(Polypropylene glycol)加入於70克之DMF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入20°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表6所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

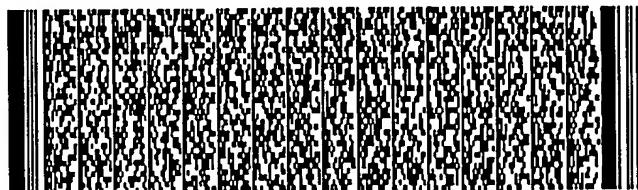


表6

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
6A	40 wt% Acetone	2	交互連通
6B	40 wt% Ethanol	2	交互連通
6C	60 wt% Ethanol	2	交互連通
6D	20 wt% DMF	2	交互連通

實施例7

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量1000之寡聚合物PTMG(Polytetramethylene glycol)加入於70克之DMF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入20°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表7所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。平膜狀多孔性PCL材料經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。



五、發明說明 (21)

表7

試樣編號	溶劑/液體類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
7A	40 wt% Acetone	4	交互連通
7B	40 wt% Ethanol	4	交互連通
7C	60 wt% Ethanol	4	交互連通
7D	20 wt% DMF	4	交互連通

實施例8

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)加入於70克之DMF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.2mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入20°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表8所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。平膜狀多孔性PCL材料，經水穿透試驗確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

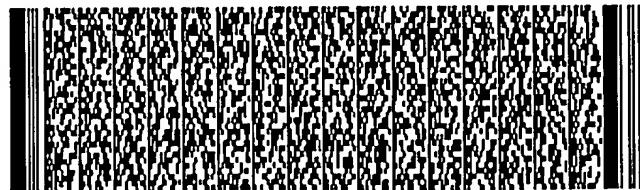
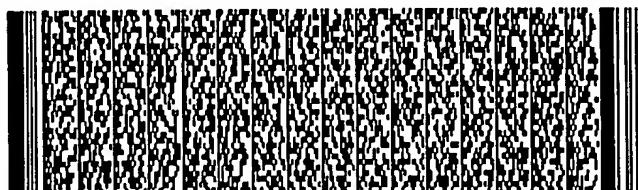


表8

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
8A	40 wt% Acetone	1	交互連通
8B	40 wt% Ethanol	1	交互連通
8C	60 wt% Ethanol	1	交互連通
8D	20 wt% DMF	1	交互連通

實施例9

取分子量約8萬之PCL生物吸收性高分子材料15克，及15克分子量1250之寡聚合物PCLDL(Polycaprolactone diol)加入於70克之DMF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入20℃之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表9所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗2小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。



五、發明說明 (23)

表9

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
9A	40 wt% Acetone	4	交互連通
9B	40 wt% Ethanol	4	交互連通
9C	60 wt% Ethanol	4	交互連通
9D	20 wt% DMF	4	交互連通

實施例10

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量1250之寡聚合物PCLDL(Polycaprolactone diol)加入於70克之THF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。

繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入20°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表10所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗24小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

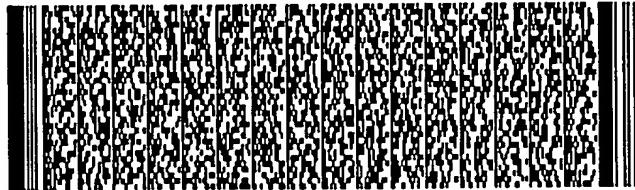


表10

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞性態
10A	40 wt% Acetone	24	交互連通
10B	40 wt% Ethanol	24	交互連通
10C	20 wt% DMF	24	交互連通

實施例11

取分子量約8萬之PCL高分子材料15克，及15克分子量1250之寡聚合物PEG(Polyethylene glycol)加入於70克之THF有機溶劑內，於室溫條件攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入20°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表11所示)，以凝固成形形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗24小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

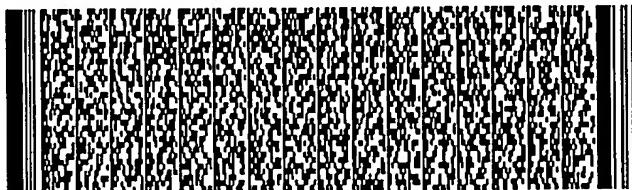


表11

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
11A	40 wt% Ethanol	24	交互連通狀

實施例12

取分子量約8萬之PCL生物吸收性高分子材料15克，7克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)及8克分子量300之PEG(Polyethylene glycol)加入於55克之DMF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表12所示)，以形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗8小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

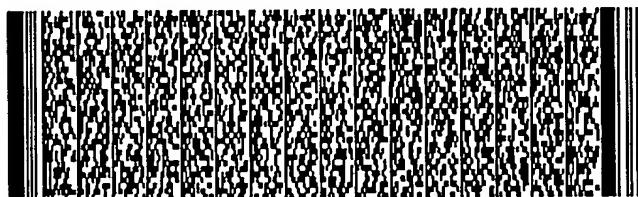


表12

試樣號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
12A	40 wt% Acetone	3	交互連通
12B	40 wt% Ethanol	3	交互連通
12C	20 wt% DMF	3	交互連通

實施例13

取分子量約8萬之PCL生物吸收性高分子材料15克，15克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)，加入於35克之DMF及35克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表13所示)，以形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗8小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

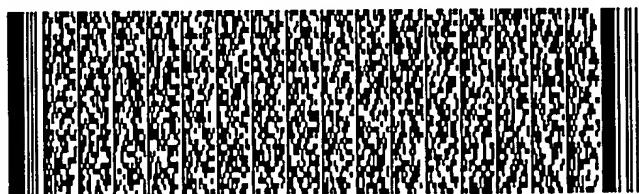


表13

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
13A	40 wt% Acetone	4	交互連通
13B	40 wt% Ethanol	4	交互連通
13C	20 wt% DMF	4	交互連通

實施例14

取分子量約8萬之PCL生物吸收性高分子材料15克，15克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)，加入於55克之DMF及15克之Ethanol有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表14所示)，以形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗8小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

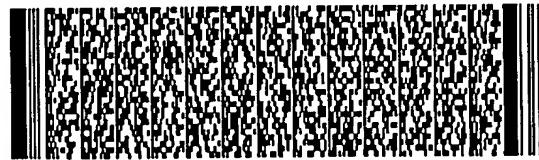


表14

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞性態
14A	40 wt% Acetone	4	交互連通
14B	40 wt% Ethanol	4	交互連通
14C	20 wt% DMF	4	交互連通

實施例15

取分子量約8萬之PCL材料15克，及10克分子量300之寡聚合物PCLTL (Polycaprolactone triol)加入於75克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液，編號15A。取分子量約8萬之PCL材料15克，及20克分子量300之寡聚合物PCLTL加入於65克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液，編號15B。取分子量約8萬之PCL材料15克，及30克分子量300之寡聚合物PCLTL加入於45克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液，編號15C。將各PCL溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表15所示)，以形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗12小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。上述編號15A, 15B, 15C多孔性PCL材料，經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材



五、發明說明 (29)

料。

表15

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態	SEM
15A	40 wt% Acetone	12	交互連通	---
15B	40 wt% Acetone	12	交互連通	第4A圖
15C	40 wt% Acetone	12	交互連通	第4B圖

實施例16

取分子量約8萬之PCL材料15克，及30克分子量300之寡聚合物PCLTL (Polycaprolactone triol)加入於45克之DMF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液。將PCL溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表16所示)，以形成編號16A, 16B, 16C之多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗12小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。上述編號16A, 16B, 16C多孔性PCL材料，經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

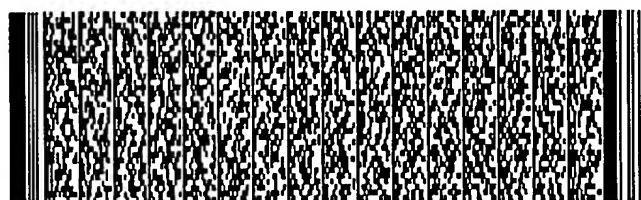
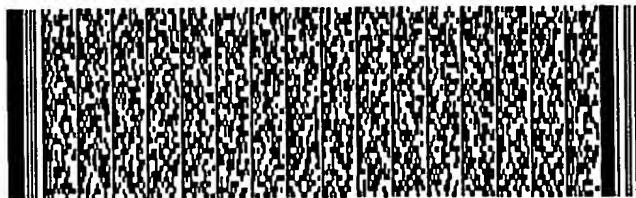


表16

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞性質
16A	40 wt% Acetone	6	交互連通
16B	40 wt% Ethanol	6	交互連通
16C	20 wt% DMF	6	交互連通

實施例17

取分子量約8萬之PCL材料15克，及30克分子量300之寡聚合物PCLTL (Polycaprolactone triol)加入於45克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液。將PCL溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表17所示)，以形成編號17A, 17B, 17C多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗12小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。上述編號17A, 17B, 17C多孔性PCL材料，經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。



五、發明說明 (31)

表17

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
17A	40 wt% Acetone	6	交互連通
17B	40 wt% Ethanol	6	交互連通
17C	20 wt% DMF	6	交互連通

實施例18

取分子量約3萬之PCL生物吸收性高分子材料30克，15克分子量300寡聚合物之PCLTL(Polycaprolactone triol)，加入於55克之DMF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL溶液。繼之將溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表14所示)，以形成多孔性PCL材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含50 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗6小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

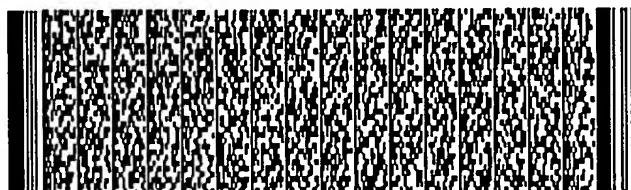


表18

試樣編號	溶劑/液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
18A	40 wt% Acetone	8	交互連通
18B	40 wt% Ethanol	8	交互連通
18C	20 wt% DMF	8	交互連通

實施例19

取75/25 PCL-PLA 共聚物(Polycaprolactone-Polylactic acid copolymer) 之生物吸收性高分子材料30克，及15克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)，加入於55克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PCL-PLA溶液。繼之將PCL-PLA溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PCL-PLA溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表19所示)，以形成多孔性PCL-PLA材料。繼之將形成之多孔性PCL材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗12小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PCL-PLA材料。經水穿透試驗，確認製出之PCL-PLA平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

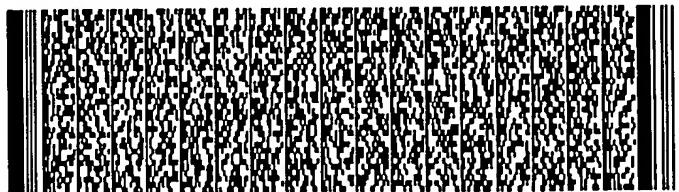


表19

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
19A	40 wt% Acetone	12	交互連通
19B	40 wt% Ethanol	12	交互連通
19C	20 wt% DMF	12	交互連通

實施例20

取PLA生物吸收性高分子材料30克，及15克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)，加入於55克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PLA溶液。繼之將PLA溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PLA溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表20所示)，以形成多孔性PLA材料。繼之將形成之多孔性PLA材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗12小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PLA材料。經水穿透試驗，確認製出之PLA平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。

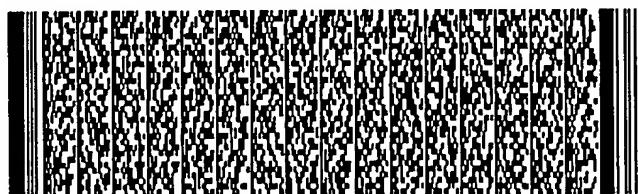


表20

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
20A	40 wt% Acetone	12	交互連通
20B	40 wt% Ethanol	12	交互連通
20C	20 wt% DMF	12	交互連通

實施例21

取PLGA生物吸收性高分子材料30克，及15克分子量300之寡聚合物PCLTL(Polycaprolactone triol)，加入於55克之THF有機溶劑內攪拌均勻形成PLGA溶液。繼之將PLGA溶液塗佈於一平板狀模具表面，塗佈之厚度約為0.4mm。接著將表面覆蓋PLGA溶液之平板狀模具置入25°C之凝固液中(凝固液組成及凝固成形時間如表21所示)，以形成多孔性PLGA材料。繼之將形成之多孔性PLGA材料置入含40 wt% Acetone之清洗液中浸泡清洗12小時，最後再使用潔淨之水清洗，乾燥後得到多孔性PLGA材料。經水穿透試驗，確認製出之PLGA平膜為一種具備交互連通孔洞結構之材料。



五、發明說明 (35)

表21

試樣編號	凝固液種類	凝固時間 (小時)	多孔性基材 孔洞型態
21A	40 wt% Acetone	12	交互連通
21B	40 wt% Ethanol	12	交互連通
21C	20 wt% DMF	12	交互連通

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此項技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。



六、申請專利範圍

1. 一種製備具有交互連通孔洞之多孔性生物吸收性材料的方法，包括下述步驟：

將一生物吸收性高分子(bioresorbable polymer)和一低分子量寡聚合物(oligomer)溶於有機溶劑內，形成一生物吸收性高分子溶液，該生物吸收性高分子的分子量為20,000以上，該寡聚合物的分子量介於200至4000之間；

以及

將該生物吸收性高分子溶液與一凝固液(coagulant)接觸，以形成該多孔性生物吸收性材料，其中該低分子量寡聚合物可溶於該凝固液中，該生物吸收性高分子不溶於該凝固液中。

2. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中在將該生物性吸收性高分子溶液與一凝固液接觸之前，更包括使該溶液具有一固定形狀的步驟。

3. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中使該溶液具有一固定形狀的步驟係將該溶液塗佈於一模具表面。

4. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中使該溶液具有一固定形狀的步驟係將該溶液倒入一容器中。

5. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該生物吸收性高分子之分子量介於20,000至300,000之間。

6. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該生物吸收性高分子為擇自由PCL (polycaprolactone；聚己內酯)，PLA (polylactic acid；聚乳酸)，PGA (polyglycolic acid；聚羥基乙酸)，PLGA 共聚合物(poly-lactic-co-



六、申請專利範圍

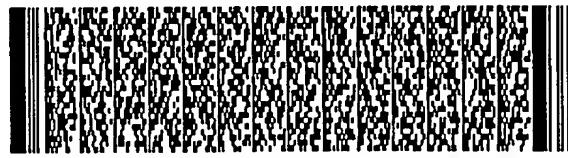
glycolic acid copolymer；聚-乳酸-共-羥基乙酸共聚物），PCL-PLA 共聚合物（polycaprolactone-polylactic acid copolymer；聚己內酯-聚乳酸共聚物），PCL-PEG 共聚合物（polycaprolactone-polyethylene glycol copolymer；聚己內酯-聚乙二醇共聚物），及其混合物所組成之族群中。

7. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該低分子量寡聚合物之分子量介於300至3000之間。

8. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該低分子量寡聚合物為擇自由PCLTL（polycaprolactone triol；聚己內酯三醇），PCLDL（polycaprolactone diol；聚己內酯二醇），PCL（polycaprolactone；聚己內酯），PLA（polylactic acid），PEG（polyethylene glycol；聚乙二醇），PPG（polypropylene glycol；聚丙二醇），PTMG（polytetramethylene glycol；聚丁二醇），及其混合物所組成之族群中。

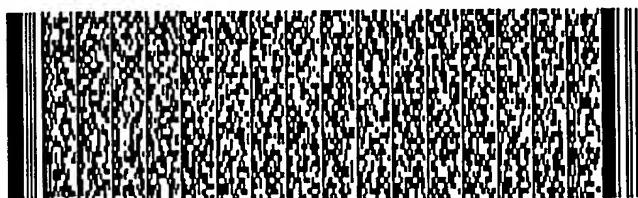
9. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該用以溶解生物吸收性高分子和低分子量寡聚合物之有機溶劑為擇自由N,N-dimethylformamide (DMF)，N,N-dimethylacetamide (DMAc)，THF，醇類，氯仿(Chloroform)，1,4-二噁烷(1,4-dioxane)，及其混合物所組成之族群中。

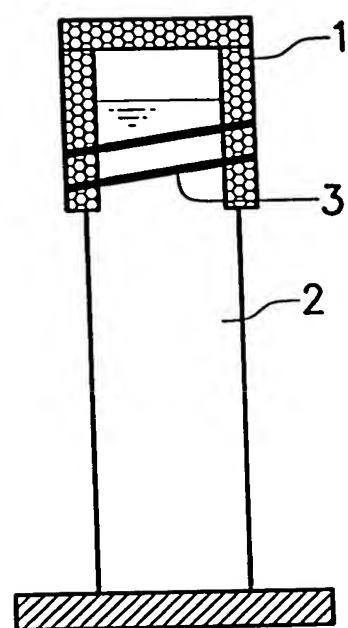
10. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該溶液中生物吸收性高分子所佔之重量分率(weight fraction)為5-50%。



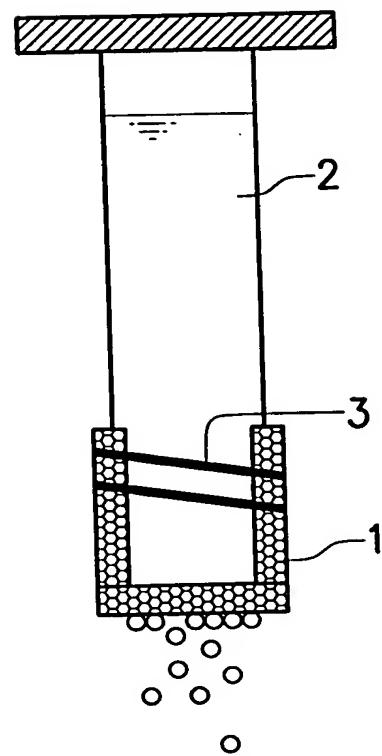
六、申請專利範圍

11. 如申請專利範圍第10項所述之方法，其中該溶液中生物吸收性高分子所佔之重量分率為10-40%。
12. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該溶液中低分子量寡聚合物所佔之量為溶液中非溶劑部份重量分率之10-80%。
13. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該凝固液包括水和有機溶劑。
14. 如申請專利範圍第13項所述之方法，其中該凝固液中有機溶劑之重量分率(weight fraction)為5-60%。
15. 如申請專利範圍第13項所述之方法，其中該凝固液中之有機溶劑為擇自由醯胺(amide)類，酮類，醇類，及其混合物所組成之族群中。
16. 如申請專利範圍第15項所述之方法，其中凝固液中之有機溶劑包括酮類和醇類。
17. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該溶液係於溫度5°C至60°C之下與該凝固液接觸。
18. 如申請專利範圍第17項所述之方法，其中該溶液係於溫度10°C至50°C之下與該凝固液接觸。
19. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中在將該溶液與一凝固液接觸之後，更包括一清洗步驟：係將該多孔性生物吸收性材料置入一清洗液中清洗。
20. 如申請專利之第19項之方法，其中該清洗液包括水和有機溶劑，該清洗液中之有機溶劑為擇自由酮類，醇類，及其混合物所組成之族群中。

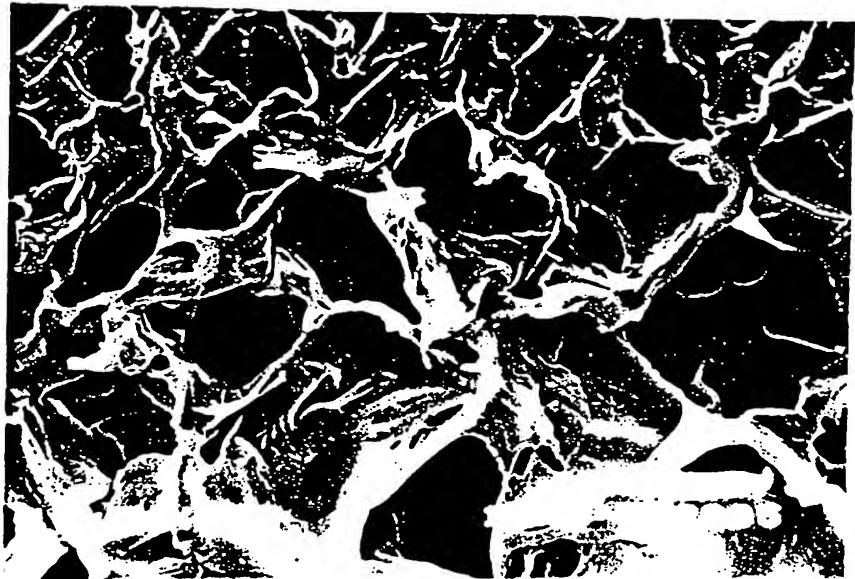




第 1A 圖



第 1B 圖



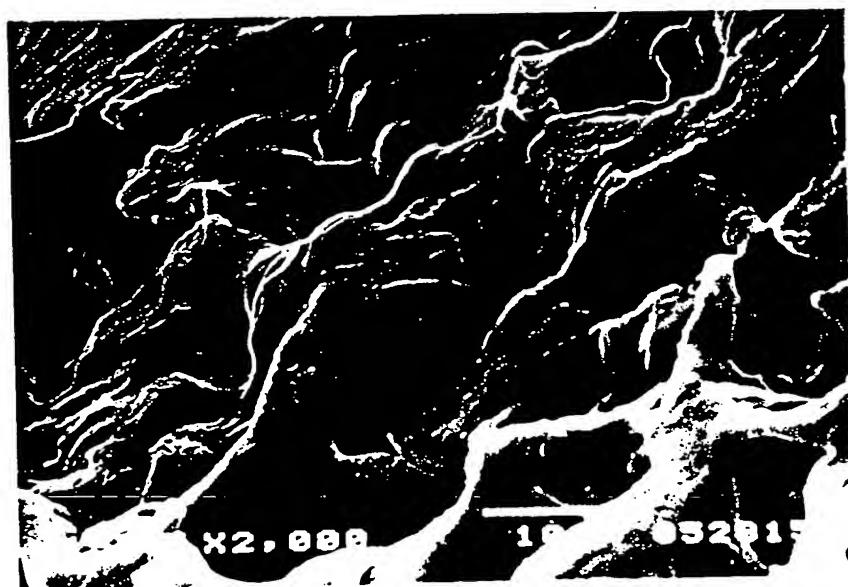
第 2A 圖



第 2B 圖



第 2C 圖



第 2D 圖



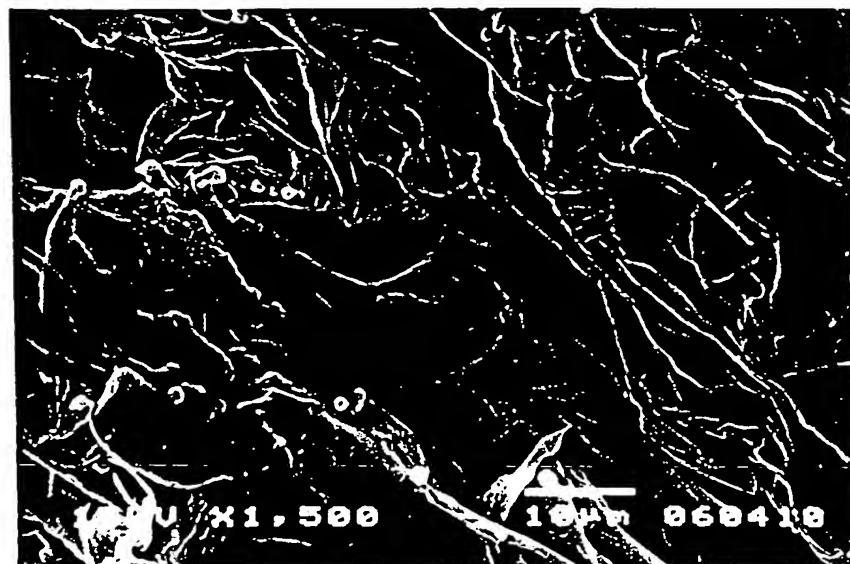
第3A圖



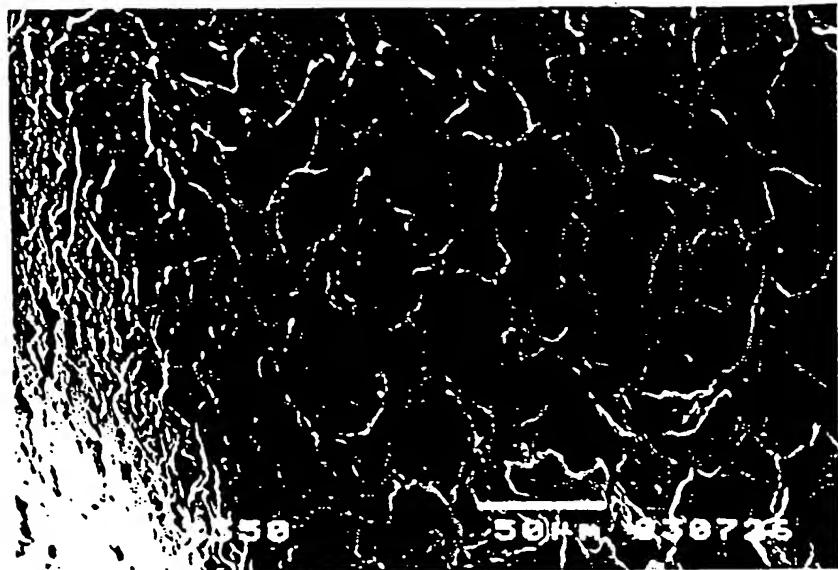
第3B圖



第3C圖



第3D圖

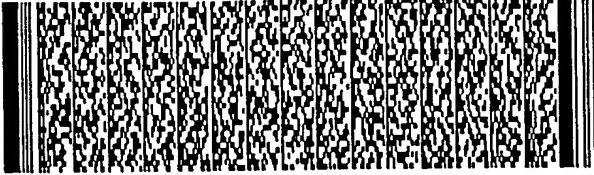


第 4A 圖

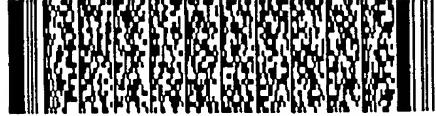


第 4B 圖

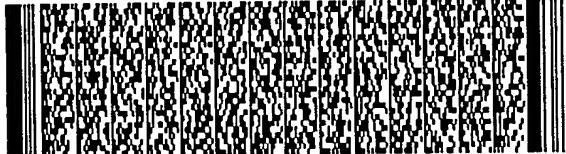
第 1/42 頁



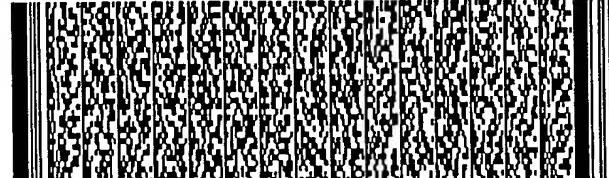
第 2/42 頁



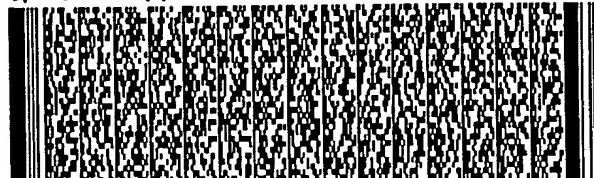
第 3/42 頁



第 5/42 頁



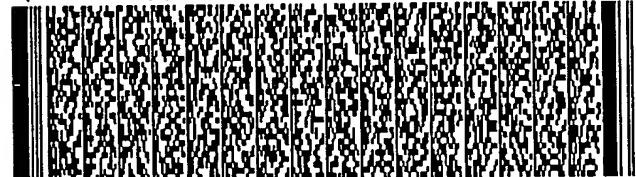
第 5/42 頁



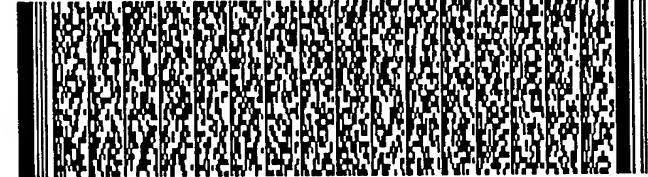
第 6/42 頁



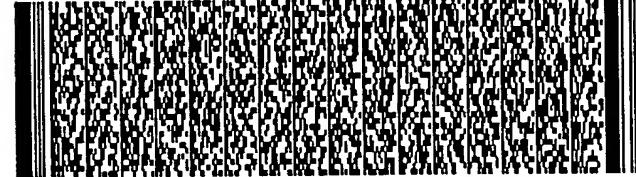
第 6/42 頁



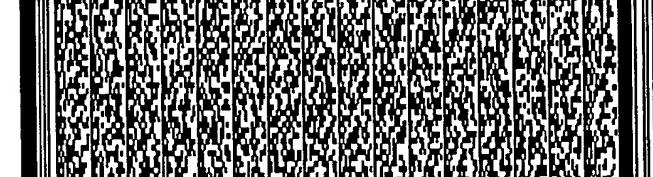
第 7/42 頁



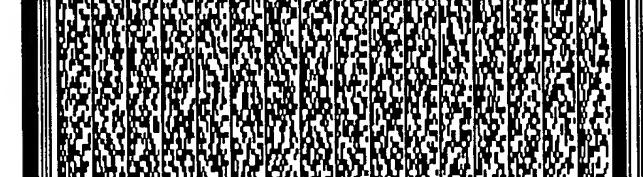
第 7/42 頁



第 8/42 頁



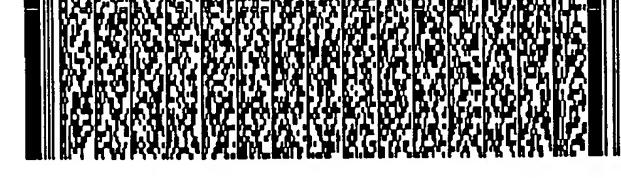
第 8/42 頁



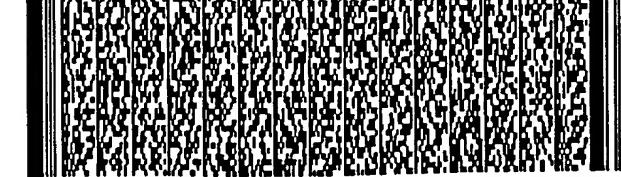
第 9/42 頁



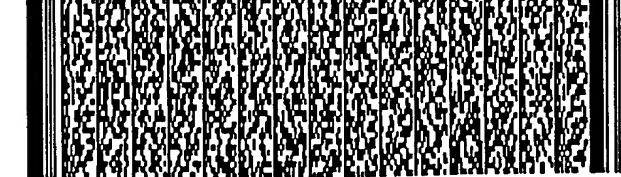
第 9/42 頁



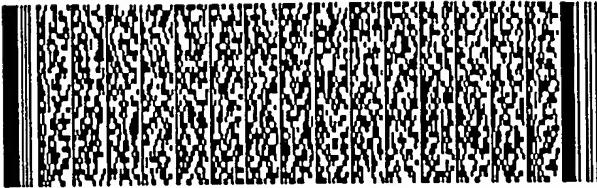
第 10/42 頁



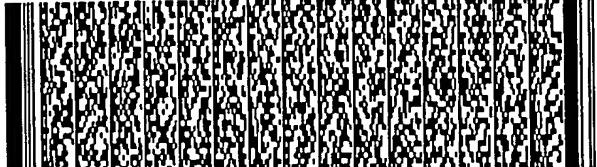
第 10/42 頁



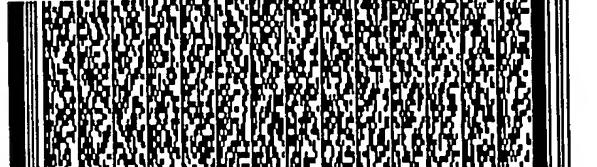
第 11/42 頁



第 12/42 頁



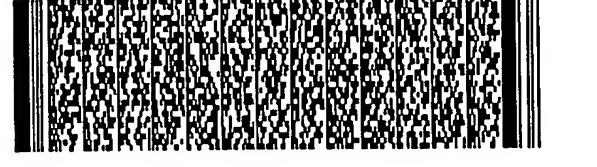
第 13/42 頁



第 14/42 頁



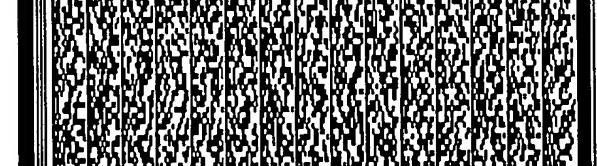
第 15/42 頁



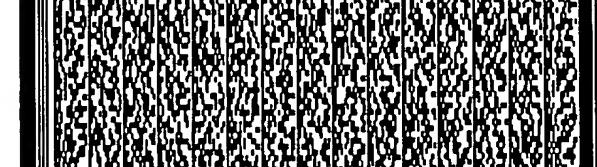
第 16/42 頁



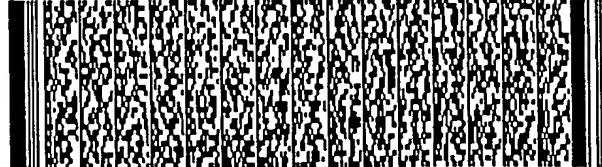
第 17/42 頁



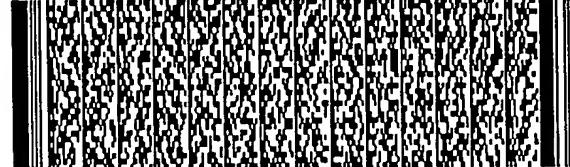
第 18/42 頁



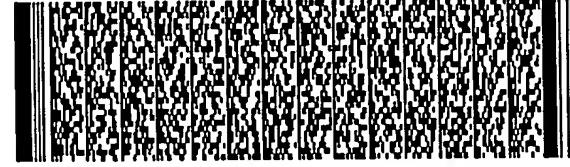
第 12/42 頁



第 13/42 頁



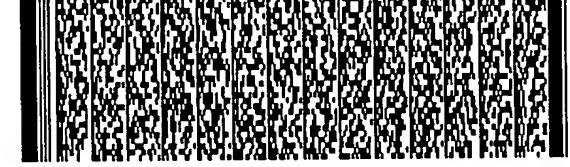
第 14/42 頁



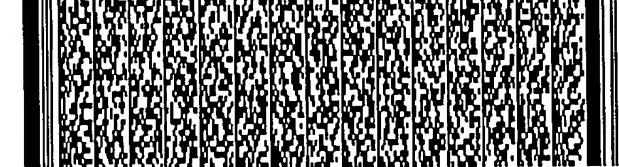
第 15/42 頁



第 16/42 頁



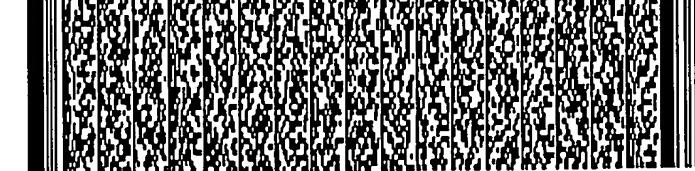
第 17/42 頁



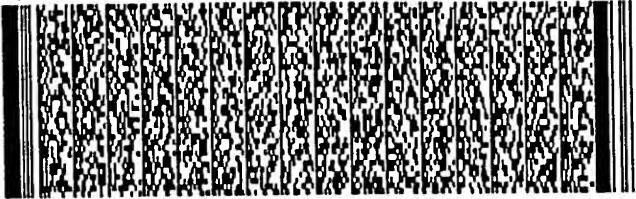
第 18/42 頁



第 19/42 頁



第 20/42 頁



第 22/42 頁



第 24/42 頁



第 26/42 頁



第 28/42 頁



第 30/42 頁



第 32/42 頁



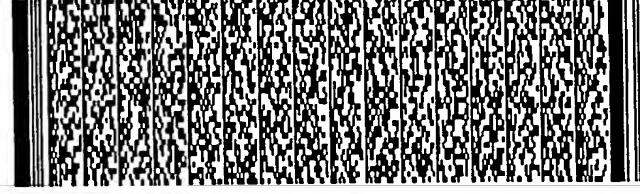
第 33/42 頁



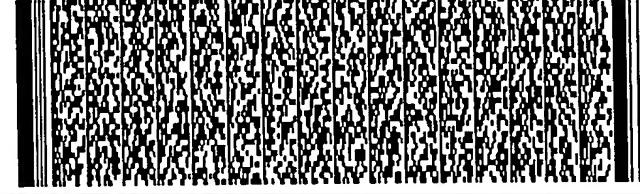
第 21/42 頁



第 23/42 頁



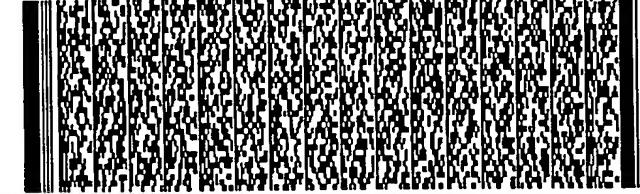
第 25/42 頁



第 27/42 頁



第 29/42 頁



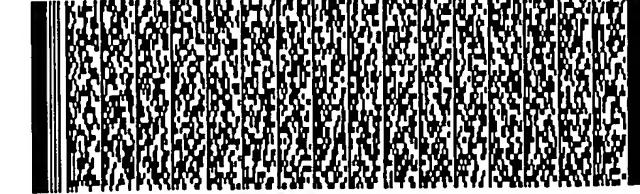
第 31/42 頁



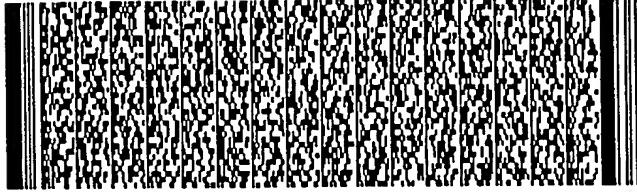
第 32/42 頁



第 34/42 頁



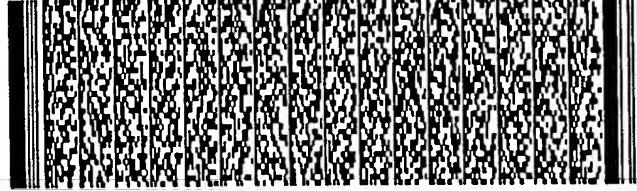
第 35/42 頁



第 36/42 頁



第 37/42 頁



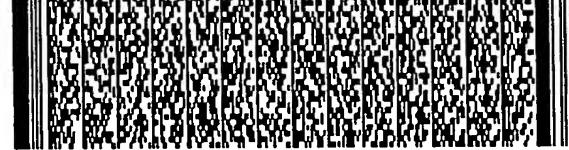
第 38/42 頁



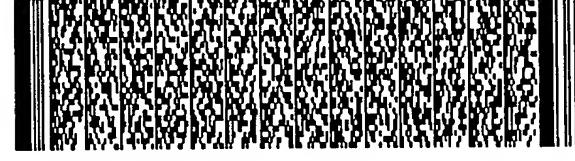
第 39/42 頁



第 40/42 頁



第 40/42 頁



第 41/42 頁



第 41/42 頁



第 42/42 頁

